

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-224324

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)9月7日

A 61 K 35/14
A 61 M 1/34
B 01 D 13/00
39/16

3 1 3

C-8213-4C
7819-4C
D-8014-4D
B-6703-4D

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全5頁)

⑭ 発明の名称 白血球分離材

⑮ 特 願 昭63-50173

⑯ 出 願 昭63(1988)3月3日

⑰ 発 明 者 直 井 啓 次 静岡県富士市大淵2656番地の1 テルモ株式会社内
⑰ 発 明 者 岩 田 克 彦 静岡県富士市大淵2656番地の1 テルモ株式会社内
⑰ 発 明 者 金 子 紀 静岡県富士市大淵2656番地の1 テルモ株式会社内
⑰ 出 願 人 テルモ株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
⑰ 代 理 人 弁理士 大沼 浩司

明 細 書

1. 発明の名称

白血球分離材

2. 特許請求の範囲

(1) バブルポイントが $0.08 \sim 0.30 \text{ Kg/cm}^2$ 、厚さが 0.30 mm 以上である多孔質体からなる白血球分離材。

(2) バブルポイントが $0.13 \sim 0.25 \text{ Kg/cm}^2$ である請求項1記載の白血球分離材。

(3) 厚さが 0.50 mm 以上である請求項1の白血球分離材。

3. 発明の詳細な説明

(1) 発明の目的

<産業上の利用分野>

本発明は、白血球分離材に関するものである。
詳述すると、本発明は、白血球に対して高く安定した捕捉能を示しかつ異物の流出の虞れない白血球分離材に関するものである。

<従来技術>

輸血の形態が従来の全血輸血から、患者が必要

としている成分のみを輸血する成分輸血へと変化して久しいが、この成分輸血においては、いかに分画した血液成分の純度を高くするかが課題となってくる。従来、献血によって得られた血液は、遠心操作によって赤血球濃厚液(CRC)、濃縮血小板血漿(PC)及び乏血小板血漿(PPP)に分離される。このようにして分画された赤血球濃厚液は、赤血球の成分製剤として赤血球を必要とする患者への成分輸血に広く用いられているが、赤血球濃厚液は、多くの白血球、血小板を含み、いわゆる全成分血液であるとの考えが定着しつつあり、赤血球のみを必要としている患者に、赤血球濃厚液の輸血により併せて多量の白血球及び血小板が輸血されていることが問題視されている。このように赤血球濃厚液のような赤血球分画中に含まれる白血球及び血小板は、輸血後の副作用を防止する上からも極力除去する必要がある。このために従来より多くの工夫がなされている。赤血球製剤の純度を高くする方法としては、血球の比重差を利用した重力遠心分離方法、血球

の粘着もしくは付着等を利用した捕捉材利用の方法、赤血球凝集剤を用いた白血球分離方法等の方法が使用されている。

これらの方法の中で、捕捉材利用の方法が白血球除去効率の良さ、手技の簡便なことなどから広く用いられている。捕捉材としては天然セルロース、ポリエステル、ポリアミド、ポリアクリロニトリル、ガラス繊維などの繊維径の非常に小さな繊維をカラム内にそのまま詰めたものや不織布等に二次加工したものが多くの場合用いられている。

<発明が解決しようとする問題点>

しかしながら、上述の方法において、繊維そのものをカラムに詰める場合においては、繊維を均一に充填するのが難しく製作に手間がかかるとともに、繊維の詰め方により操作時におけるチャネリングの発生の虞れが大きく、さらに白血球の十分な捕捉を行うように繊維の充填密度を高めると、通過時間を非常に長いものとしてしまい、さらにまた、繊維同士の結合が十分でないために操

作中に繊維が流出してしまう虞れのあるものであった。

また、繊維を不織布等に二次加工した場合においては、上記の如き問題は起り難いものの捕捉された血球による目詰まりが発生し易いという問題の残るものである。

こうして現状では、白血球分離材として高くかつ安定した白血球捕捉能を示す捕捉材は未だ得られていない。

本発明は、上述した点に鑑み案出したもので、新規な白血球分離材を提供することを目的とする。

本発明はまた、白血球に対して高く安定した捕捉能を有し、血液中より効率良く白血球を分離し得る白血球分離材を提供することを目的とする。

本発明はさらに、操作時における捕捉された白血球による目詰まりやチャネリングの発生や繊維その他の異物の流出の虞れがなく、完全に白血球除去操作を行い得る白血球分離材を提供することを目的とする。

(2) 発明の構成

<問題点を解決するための手段>

上記本発明の諸目的は、

バブルポイントが $0.08 \sim 0.30 \text{ Kg/cm}^2$ 、厚さが 0.30 mm 以上である多孔質体からなる白血球分離材によって達成される。

本発明はまた、バブルポイントは $0.13 \sim 0.25 \text{ Kg/cm}^2$ である多孔質体からなる白血球分離材を好ましいものとして示すものである。本発明はさらに、多孔質体の厚さが 0.50 mm 以上である白血球分離材を好ましいものとして示すものである。

<作用>

本発明の白血球分離材は、白血球の分離を濾過法で行う場合に使用され、白血球と赤血球が混在する液体の中から、白血球のみを選択分離する際に使用されるものであり、バブルポイントが $0.08 \sim 0.30 \text{ Kg/cm}^2$ 、厚さが 0.30 mm 以上である多孔質体からなることを特徴とするものであり、白血球分離能について、バブルポイントの大きさと、分離材の厚さの両方から規定されている。

バブルポイントとは、多孔質体のフィルターの分野で広く用いられている言葉であり、完全に濡らされたフィルターの孔を通して空気が押出されるとききの圧力である。メンブランフィルターは、微細で均一な毛細血管のようなものと考えることができ、一つの側かた他の側へ貫通する均一な通路を有している。そこで、バブルポイントテストは、液体が表面張力によりこれら毛細管中に保持され、またこの毛細管から液体を押出すのに必要な最低圧を知ることにより管径を測定できるという事実に基づいている。そうして、バブルポイントテストは、直前にフィルターの片側に水を張り完全に濡らせ、他の側の空気圧を次第に上げていき、フィルターを通過する空気の著実で連続した微細な気泡の流れが見られるときの圧力がバブルポイントである。

実際、バブルポイントの測定は、例えば第3図のような実験装置により行う。説明すると、空気送り込み管Kの上端大径部の内周段部に、フィルターFを水平に落し、押えリングRを螺合し、空

気送り込み管Kの枝管にマンローメーターMを取付けた構造であり、フィルターFの上に水を張り、一旦、陰圧をかけてフィルターF中の空気を水と置換し、空気送り込み管Kの下端より空気を、圧力を徐々に上げながら送り込み、フィルターFの上面より連続した微細な気泡が出始めたとき、マンローメーターMで読取れる圧力がバブルポイントである。

かかるバブルポイントは、多孔質体の気孔径のみならず多孔質体の材質そのものの電荷、親水性の違い等の表面状態によっても値が左右される。

本発明においては、バブルポイントの大きさの範囲の限定と、分離材の最小厚さの限定との両面から、優れた効果が認められる白血球分離能を有する白血球分離材を規定している。

これは、白血球の分離を透過法で行うには、血球の大きさ、変形能、異物に対する粘着性もしくは付着性の違いから、単に白血球分離材（透過素材）の気孔の大きさからも白血球分離能を規定するのは不適当で、バブルポイントの大きさから規

分離効率が悪い。これは、分離材と白血球との接触頻度が少くなるためと考えられる。さらにまた、厚さが0.30mm未満のときは、流れる血液の圧力で変形することがあり、分離膜としての強度が弱いので、厚さを0.30mm未満とすることは好ましくない。0.50mm以上の厚さであれば、十分な分離効率及び強度が確保される。

本発明の白血球分離材は、合成ゴム、熱可塑性樹脂、熱硬化性樹脂、多孔金属より製作することができる。中でも特に、ポリビニルアルコール系の多孔質体（鐘紡製、商品名ペルイーターA-3160）や、ポリウレタン系発泡体の多孔質体（東洋ポリマー製、商品名ルビセル）を採用して、バブルポイントが $0.08 \sim 0.30 \text{ Kg/cm}^2$ の範囲となるようにすることが好ましい。

しかし、白血球分離材の材質が何であるかについては、それが血液に与える影響が無いものであって、厚さが0.30mm以上あり、バブルポイントが $0.08 \sim 0.30 \text{ Kg/cm}^2$ である白血球をトラップできる空間を作り出せば、問われるものでない。

定するのが妥当であること、及び、血液中に浮遊する血球の数は多く、効率良く持続的に白血球を捕捉するためには、単に気孔径のみで白血球分離能を規定する表面透過は好ましくなく、透過層の厚さを前記バブルポイントの大きさと関連させて規定するのが妥当だからである。

しかして、本発明は、バブルポイントが $0.08 \sim 0.30 \text{ Kg/cm}^2$ で、厚さが0.30mm以上の多孔質体を白血球分離材として用いることで、白血球を効率良く除去するためのトラップ空間が作り出されることを実験によって確認した。

バブルポイントが $0.13 \sim 0.25 \text{ Kg/cm}^2$ の範囲であると、白血球分離効率が特に良好である。

他方、バブルポイントが 0.08 Kg/cm^2 未満では白血球分離効率が悪いことが確認された。また、バブルポイントが 0.30 Kg/cm^2 よりも大きいと血液が殆ど流れなく、無理に加圧等をして流すと、分離操作時に血球に損傷を与える可能性がある。

さらに、バブルポイントが $0.08 \sim 0.30 \text{ Kg/cm}^2$ の範囲であっても、厚さが0.30mm未満のときは、

なお、多孔質体の気孔率は50～80%であることが好ましい。気孔率が50%未満であると血液処理速度が遅くなり、また気孔率が90%を越えると強度が弱くなるからである。

第1図は、本発明の白血球分離材を用いて白血球を分離するための、一実施態様に係る白血球分離器の断面図である。

白血球分離器Aは、上端に血液流入口1a、下端に流出口1bを有し、中程より上下に分割されるハウジング1内に、本発明の白血球分離材2が支持材3a、3bによりサンドイッチされてハウジング1内に水平に保持され、ハウジング内部空間が上下に二分されてなるものである。

第2図は、第1図の分離器を組み入れた一実施態様に係る白血球分離回路である。

この白血球分離回路は、処理しようとする血液を入れた血液バッグ4及び生理食塩水を入れた生食バッグ5を白血球分離用フィルター1より上位に置いて、これらバッグ4、5の血液出口と、白血球分離器Aの血液流入口1aとの間が、それ

ぞれクレンメ6a、6bを具備してなる二股状の導液チューブ7により連通されており、

他方、白血球分離器Aの下方には、処理された血液を回収するための血液回収用バッグ8と、生食回収用バッグ9が位置され、これらバッグ8、9の液流入口と、白血球分離器Aの血液流出口1bとの間が、それぞれクレンメ10a、10bを具備してなる二股状の導液チューブ11により連通されている。

白血球分離操作は、先ずクレンメ6b、10bを開き、クレンメ6a、10aを閉じた状態とし、生食バッグ5から生食液を白血球分離器Aに流して、白血球分離器A内をブライミングし、この際、白血球分離器A内を流下する生食液は生食回収バッグ9に回収する。ブライミングが行われた後は、クレンメ6b、10bを閉じ、クレンメ6a、10aを開いて血液バッグ4から血液を白血球分離器Aに流す。白血球分離器A内において、血液は本発明の白血球分離材2を通過する際に白血球成分が捕捉され分離される。

の算定をELT-8(オースダイアグノスティック社)にて行い、得られた白血球除去効率[WBC REN(%)]を表-1及び表-2に示した。

表-1の中の本発明品及び比較例(白血球分離効果が小さく本発明品でないもの)は、いずれもポリビニルアルコール系の多孔質体(織紡製、商品名ペルイーター A-3180)からなる白血球分離材であり、表-2の中の本発明品及び比較例は、いずれもポリウレタン系発泡体の多孔質体からなる白血球分離材である。なお、膜厚はいずれも乾燥状態における値を示す。

表-1

	本発明品					比較例
	1	2	3	4	5	1
バブルポイント(Kg/cm ²)	0.160	0.132	0.140	0.154	0.140	0.140
膜厚(mm)	0.30	1.50	1.00	0.80	0.50	0.20
WBC REN (%)	97	95.5	99.8	99.0	90.1	33

表-2

	本発明品			比較例	
	6	7	8	2	3
バブルポイント(Kg/cm ²)	0.150	0.199	0.215	0.076	0.150
膜厚(mm)	0.60	0.5	0.3	1.0	0.2
WBC REN (%)	80	100	95	20	25

そして、白血球成分を除去された血液は血液回収用バッグ8に回収される。

血液バッグ4より血液を流し終えたならクレンメ6aを閉じるとともに、白血球分離器A内に残った血液を回収するためにクレンメ6bを再び開き、白血球分離器A内に再び生食液を流して白血球分離器A内に残存する血液を押し出して血液回収用バッグ8に回収し、該回収をほぼ終えた時点でクレンメ10aを閉じ、クレンメ10bを開いて血液回収に用いた生食液を生食液回収用バッグ9内に回収する。以上の操作により、白血球成分は、白血球分離器Aの内部に、正確には、本発明の白血球分離材2に白血球成分が捕捉分離される。

本発明者は、上記のように規定される本発明の白血球分離材について、バブルポイント及び厚さが異なる種々のものを作成し、その各々について、該白血球分離材を第1図の白血球分離器に取付け、第2図に示す白血球分離回路により一定量の血液より白血球分離を行い、分離前後の血球数

(3) 発明の効果

以上述べたように本発明の白血球分離材は、血液から簡単な操作で白血球を効率良く捕捉除去することができる。そして、本発明の白血球分離材は、多孔質体であるために繊維等の流出がない。さらに、本発明の白血球分離材を用いて白血球分離器を製作する時は、本発明の白血球分離材の容器への封入が非常に簡単になる。さらに、本発明の白血球分離材は、多孔質体であるために捕捉する白血球による目詰まりやチャネリングの発生や繊維その他の異物の流出の虞れがなく、白血球に対して充分に安定した捕捉能を有する。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の白血球分離材を用いて白血球を分離するための、一実施態様に係る白血球分離器の断面図である。

第2図は、第1図の分離器を組み入れた一実施態様に係る白血球分離回路である。

第3図は、バブルポイントを測定するための装置の断面図である。

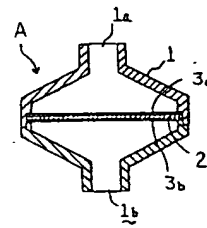
- | | |
|-----------------|---------------|
| K・・・空気送り込み管、 | F・・・フィルター、 |
| R・・・押えリング、 | M・・・マノメーター、 |
| A・・・白血球分離器、 | 1・・・ハウジング、 |
| 1a・・・血液流入口、 | 1b・・・血液流出口、 |
| 2・・・白血球分離材、 | 3a、3b・・・支持材、 |
| 4・・・血液バッグ、 | 5・・・生食バッグ、 |
| 6a、6b・・・クレンメ、 | 7・・・導液チューブ、 |
| 8・・・生食回収用バッグ、 | 9・・・血液回収用バッグ、 |
| 10a、10b・・・クレンメ、 | 11・・・導液チューブ、 |

特許出願人 テルモ株式会社

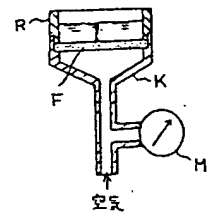
代理人 井理士 大 沼 浩 司



第1図



第3図



第2図

